日時　2019年5月25日（土）
会場　ANAクラウンプラザホテル大阪

第1回

がん緩和ケア × 人参養栄湯セミナー

副作用対策の基礎から臨床・在宅医療まで

開会のご挨拶　**基調講演 座長**

近畿大学医学部 内科学教室 心療内科部門 教授
小山 敦子 先生

基 調 講 演

がんと漢方薬 －緩和医療のリポジショニング？－

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科
漢方薬理学講座 特任教授
乾　明夫 先生

講 演 Ⅰ・Ⅱ　**特別講演 座長**

関西医科大学医学部 心療内科学講座 教授
福永 幹彦 先生

独立行政法人 国立病院機構 近畿中央呼吸器センター
心療内科 科長/支持・緩和療法チーム 室長
所　昭宏 先生

講 演 Ⅰ

消化器外科領域における抗がん剤支持療法としての人参養栄湯の使用経験

社会医療法人 生長会 府中病院 外科センター
青松 直撥 先生

講 演 Ⅱ

がん緩和ケアにおける在宅漢方 －QOLの維持向上を目指して－

山口診療所 院長
山口 竜司 先生

特 別 講 演

抗がん剤の末梢神経障害に対する漢方治療の新しいアプローチ

金沢医科大学 腫瘍内科学 教授
元雄 良治 先生

閉会のご挨拶

奈良県立医科大学附属病院 緩和ケアセンター長
四宮 敏章 先生

開会のご挨拶

近畿大学医学部 内科学教室 心療内科部門 教授　**小山 敦子** 先生

1981年以降、悪性腫瘍はわが国における死因の第一位となっており、今やがんは『国民病』といっても過言ではない。そして現在、様々な領域でがんを克服する工夫がなされている。

一方で漢方薬は、日常診療において広く使用されているが、がん領域では必ずしも積極的に使用されていなかった。その背景には、効果発現までに時間がかかる、服用に際して食欲不振や吐き気を有するがん患者さんに多くの飲水が必要である、などその使用を躊躇する場面が少なからずあったものと思われる。しかし、緩和ケアの知識と漢方の知識を融合してがん治療を進めることが、多くのがん患者さんのQOLの維持・向上に寄与するのではないかと考え、がん緩和ケアと漢方について諸先生と検討することを目的に本会を立ち上げた。

本日は、その第一回目に相応しい演者の先生をお招きし、漢方の基礎から臨床応用まで、また、抗がん剤の種々の副作用に対して漢方薬がどのように役立つか、特に緩和医療現場において人参養栄湯をどのように応用したらよいか等、様々な観点から皆様と一緒に勉強させていただき、明日からの臨床に、そしてがん患者さんのために役立つような会にしたいと願っている。

基調講演

がんと漢方薬
―緩和医療のリポジショニング？―

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授　**乾　明夫** 先生

緩和医療における漢方治療

がん治療における緩和医療の重要性はすでに周知のことだが、これからは『超高齢化』を背景に、漢方治療が緩和医療のメインストリームになると考えている。

高齢者のがん治療は、平均寿命と健康寿命の間の「生物寿命・フレイル」下にある患者が主な対象となる。化学療法が施行されている高齢がん患者において、フレイルインデックス(FI)が高いと化学療法の中断・施行不可に、さらには予後の悪化につながるとの報告もある[1]。また、がんの緩和医療において、疼痛、抑うつ、疲労、悪液質への対応が重要である。特に悪液質は治療介入の対象として認識されつつあり、フレイルに対する効果も期待されている人参養栄湯が注目されている。

2018年6月にリリースされたICD-11に伝統医学が新たに組み入れられ、東洋医学が世界的にも認められた。特にわが国は、高品質で均質な漢方エキス製剤を、安価に使用できるというメリットがあることから、積極的な使用が望まれる。

がん緩和医療･支持療法における人参養栄湯の効果

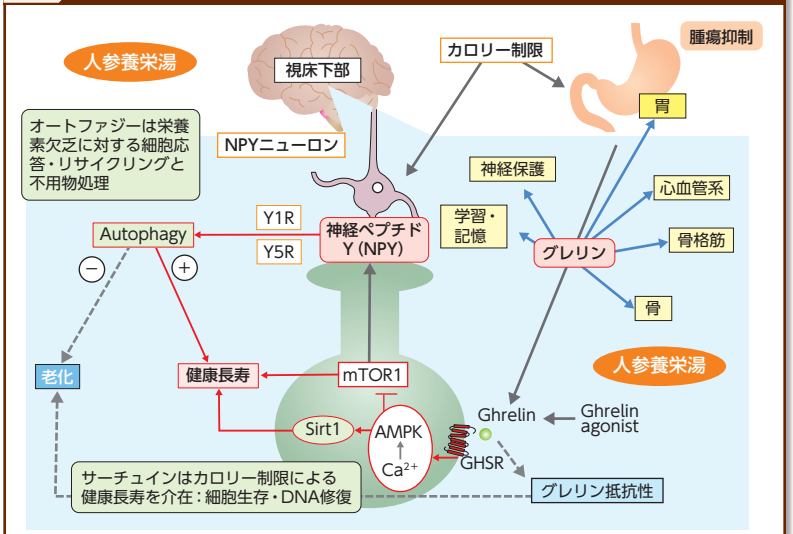
人参養栄湯は、気血両虚に用いられる“最強の補剤”である。抗がん治療に併用することで食欲不振、倦怠感、悪心・嘔吐、抑うつなど種々の症状を改善し、また貧血の改善や免疫能の増強など様々な効果が報告されている。基礎研究においても抗がん治療による摂食抑制を軽減し、寿命を延長する効果や抗がん治療による筋量減少、骨髄毒性などを軽減する効果を有するなど、多彩な作用を有することが示されている。

人参養栄湯を構成する12生薬の成分が有する作用についても多くの検討が行われており、人参養栄湯が抗がん治療において各種がん細胞の増殖を抑制する作用などが報告されている。

健康長寿・腫瘍抑制と人参養栄湯

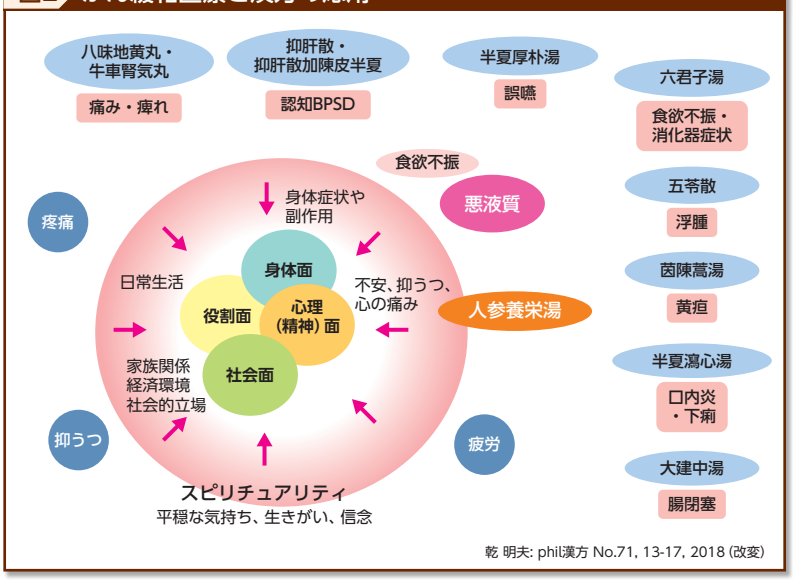
人参養栄湯の作用機序として、グレリン-NPY(カロリー制御応答系)への作用が注目されている(**図1**)。

図1　グレリン-NPY(カロリー制限応答系)と健康長寿・腫瘍抑制



Amitani M and Inui A, et al.: Int J Mol Sci. 2017 Jul 12; 18 (7) . pii: E1511. (改変)

図2　がん緩和医療と漢方の応用



乾 明夫: phil漢方 No.71, 13-17, 2018 (改変)

NPYノックアウトマウスでは、カロリー制限による健康長寿、腫瘍抑制効果、さらにはストレスに対する耐性効果が消失する[2]。カロリー制限の模倣薬(CR mimetics)が注目されている理由が、ここにもある[3]。人参養栄湯はグレリン-神経ペプチドY(NPY)空腹軸の活性化作用を有し、緩和医療における有用性が期待されている。

がん緩和医療において、人参養栄湯をベースに患者個々の症状に応じた漢方薬を組み合わせることで、QOLの維持・向上に大きく貢献するものと考えている(**図2**)。

[参考文献]
1) McCarthy AL, et al.: BMC Cancer 18: 892, 2018
2) Chiba T, et al.: Sci Rep. 4: 4517, 2014
3) Martens CR, et al.: J Physiol. 594: 7177-7195, 2016

講演Ⅰ

消化器外科領域における抗がん剤支持療法としての人参養栄湯の使用経験

社会医療法人 生長会 府中病院 外科センター　**青松 直撥** 先生

大腸がん術後補助化学療法における副作用マネージメントの重要性

大腸がん治療の基本的な考え方は、Stage 0～Ⅲについては根治手術によって治癒を目指し、原則としてStage Ⅲの場合は術後補助化学療法を6ヵ月間施行する。一方、Stage Ⅳや再発例については進行・再発大腸がんとして、化学療法によって、延命とQOLの維持を目指す治療を施行する（**図1**）。

大腸がんの治療成績は、治癒切除後の再発率は全体で17.0%だが、Stage Ⅲbでは40.8%[1]、さらにStage Ⅲbの5年生存率は56.0%と報告されており[2]、術後補助化学療法が重要となる。当院の検討では、術後補助化学療法の完遂率は特に高齢者で低かった。

StageⅢ結腸癌に対する補助化学療法では、オキサリプラチン併用療法を行うことが推奨されているが、オキサリプラチンによる末梢神経障害は高頻度に発症し、目標の6ヵ月時点で約40%に知覚異常がみられ、48ヵ月後でも約15%で残存していた[3]。3ヵ月へ投与期間を短縮することで発現頻度は約1/3に低下するものの[4]、ゼロにはならず、副作用対策を行い完遂を目指す戦略が重要である。

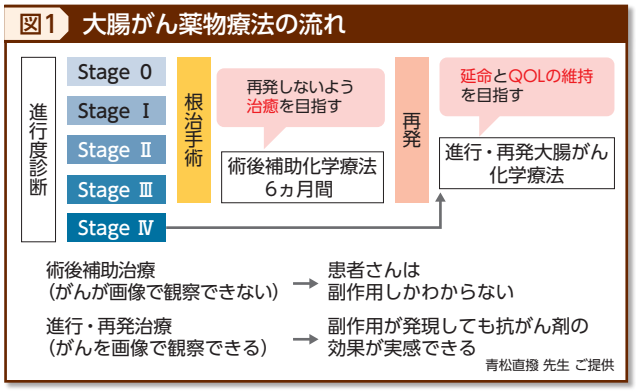
切除不能進行・再発大腸がんに対する人参養栄湯の可能性

当院では、元雄良治先生（金沢医科大学）らが検討されている人参養栄湯に注目し、XELOX補助化学療法における人参養栄湯の可能性を検討した。その結果、人参養栄湯の併用例では補助化学療法を完遂できたが、非投与例では末梢神経障害などで完遂できなかった症例があり、人参養栄湯併用例では貧血や好中球減少などの副作用の程度・頻度とも低かった。

FOLFOXIRI＋Bevacizumab療法は最も強力なレジメンで、切除不能進行・再発大腸がんに対する一次治療として推奨されているが、強い副作用が懸念され施行が見送られることも少なくない。

当院では本レジメンにて治療を開始する際、治療開始前からクラシエ人参養栄湯エキス細粒を使用し、その有用性について検討を進めている。クラシエ人参養栄湯はスティックタイプで高齢者でも服用しやすく、分2製剤もあり、患者の好みにあわせて使用することができるメリットがある（**図2**）。

図1　大腸がん薬物療法の流れ



青松直撥 先生 ご提供

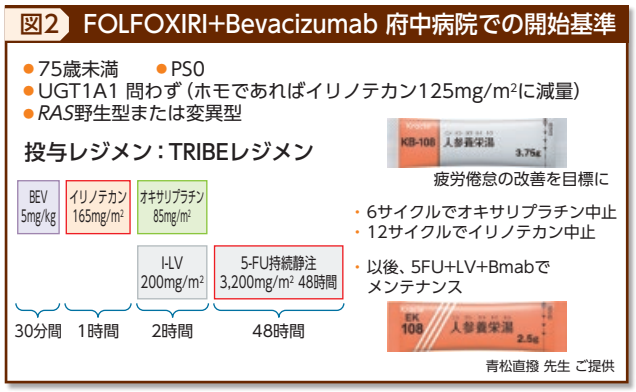
がん治療における人参養栄湯が果たす役割

演者が考える、漢方ががん治療に果たす役割を**図3**に示す。

実際に、余命6ヵ月と考えていた大腸多発がん・多発転移症例に人参養栄湯を併用することで2年後も無再発生存し、患者本人とご家族からも喜ばれている症例を現在もフォロー中である。

人参養栄湯は、化学療法に伴う疲労感・食欲不振の軽減、抗がん剤治療による骨髄抑制の予防（造血幹細胞刺激作用）、末梢神経障害軽減（神経細胞体保護作用）の効果が期待できることから、抗がん剤支持療法における有用な選択肢であると考えている。

図2　FOLFOXIRI+Bevacizumab 府中病院での開始基準



青松直撥 先生 ご提供

図3　がん治療に漢方が果たす役割

- 漢方は体の不調を正常な方向に戻す手助けをし、生まれながらに持っている生体防御システムや自然治癒力を活性化させるための治療手段である。
- 体の免疫力や全身状態の改善を行って、QOLの改善を図りながら少しでも長くがんと共存していく戦略をとる必要がある。体の自然治癒力を最大限に活用する漢方治療を併用することは、がん治療においてプラスになると考えられる。

●抗がん剤の副作用軽減　●術後患者さんのQOL改善

身体の自然治癒力を最大限に活用する漢方治療併用のデメリットは少ない！

青松直撥 先生 ご提供

[参考文献]

1) 大腸癌・プロジェクト研究 1991～1996症例
2) 大腸癌研究会・大腸癌全国登録（1991～94年度 18,672症例）
3) André T, et al.: J Clin Oncol 27: 3109-3116, 2009
4) Qian Shi, et al.: ASCO 2017 #LBA1

講演Ⅱ

がん緩和ケアにおける在宅漢方
ーQOLの維持向上を目指してー

山口診療所 院長　山口 竜司 先生

最期まで元気に生きます

在宅医療において重要なことは、単に患者の病気を診ることにとどまらず、その人を「生活者」として捉え、さらに漢方を使用することで普段の生活を継続できるようにサポートすることである。

「最期まで元気に生きます」、これはある終末期の患者さんの言葉である。終末期においても「元気」が必要であり、そのために演者は漢方を用いてQOLの維持・向上を図っている。

治療は補剤をベースに考える

生活の基本である「食う」「寝る」「出す」という、健康時においては当たり前のことができるようになるために、漢方で患者さんの全体の底上げを図っている。

在宅患者の大半は通院可能な患者に比べより深刻な虚証であることから、補剤（補気剤、補気血剤、補腎剤）を中心とした治療を行う。しかも、補剤を2剤併用する“ダブル補剤”は、補剤単剤の使用に比べてより高い治療効果が期待できる。演者が主に使用している補剤は、六君子湯、補中益気湯、十全大補湯、人参養栄湯、八味地黄丸、牛車腎気丸である。

症例1　80歳代 男性（図1）

食欲不振の改善と呼吸器疾患を考慮して人参養栄湯と六君子湯を併用したところ、「好きなものが食べられるようになった」と喜ばれた。「食べられる」ことはQOL改善のfirst approachとして重要である。ADLの低下、QOL・生きる力の低下の悪循環を漢方によって改善することは、生きる力、QOLの向上だけでなく、介護負担の軽減にもつながる（**図2**）。

本症例は、約2年間の在宅医療後にご家族が在宅で看取ることができた。

図1　症例1（80歳代 男性）

疾患・症状

食欲不振、栄養状態悪化、認知症、COPD、肺扁平上皮がん

漢　方

人参養栄湯＋六君子湯（食欲不振の改善目的）
人参養栄湯＋抑肝散加陳皮半夏（BPSD症状の改善目的）
人参養栄湯＋八味地黄丸（腎虚に対する補腎目的）

経　過

- 食欲不振の改善と呼吸器疾患を考慮して人参養栄湯と六君子湯を併用したところ、「好きなものが食べられるようになった」と喜ばれた。
- 退院時処方（全8剤）→抗不安薬やオピオイドなどを中止し、3剤まで減らすことができた。
- COPDの進行はあったが、最期まで在宅酸素は使用しなかった。
- 約2年間の在宅医療の後、最期はご家族が在宅で看取ることができた。
- 経過中の検査値
  総タンパク：5.8~7.4g/dL（平均 6.5g/dL）
  ヘモグロビン値：9.3~12.5 g/dL（平均 11.2g/dL）
  アルブミン：2.9~4.0 g/dL（平均 3.5g/dL）
  カリウム：3.3~4.9mEq/L

山口竜司 先生 ご講演より作図

症例2　80歳代 男性（図3）

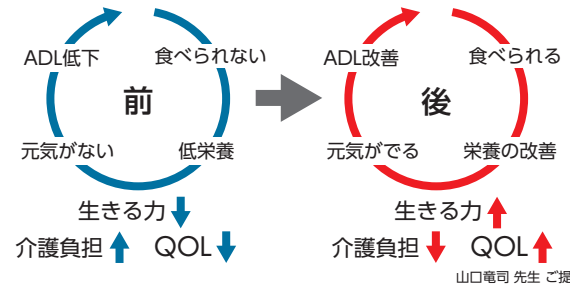
食事量の低下、倦怠感の増強、フレイルの進行、頻回の感染、COPDの進行があり、在宅移行を検討していた。漢方治療は人参養栄湯＋清肺湯＋八味地黄丸で開始したが、約1年が経過した現在も通院治療が可能である。

治し支える

がん治療においても『治し支える医療』が必要であり、患者本人が主体的に生きていくことができるようにサポートすることが求められていると考える。

支持療法とは「支えて持ちこたえる医療」であり、漢方でがん治療を継続し、QOLを維持・向上させることが患者の生きる力、さらには希望につながると考えている。

図2　在宅漢方で目指すQOLの改善



山口竜司 先生 ご提供

図3　症例2（80歳代 男性）

疾患・症状

胃がん術後、COPD（食事量の低下、倦怠感の増強、フレイルの進行、頻回の感染、COPDの進行があり、在宅移行を検討していた）

漢　方

人参養栄湯 ＋ 清肺湯 ＋ 八味地黄丸（必要に応じて＋ブシ末）
3剤を組み合わせる場合、各方剤の1日量×2/3を使用

経　過

- ブデソニド、ホルモテロールフマル酸塩水和物を併用。
- 漢方治療開始後4ヵ月間に、3回の感染（入院はしていない）、その後の9ヵ月間に感染はなかった。
- 現在も状態は落ち着いており、通院可能である。
- 吸入薬の使用量も減少、がんの再発はない。リハビリテーションも円滑に継続できている。
- 治療開始時には見られなかった笑顔を見ることができるようになった。本人は、「身体が楽になってきた」と述べている。

山口竜司 先生 ご講演より作図

特別講演

抗がん剤の末梢神経障害に対する漢方治療の新しいアプローチ

金沢医科大学 腫瘍内科学 教授　元雄 良治 先生

がんサポーティブケアと漢方

がんサポーティブケア（支持療法）は、単に抗がん剤の副作用軽減だけでなく、心身・社会的・スピリチュアルな問題に全人的に、早期に対応し、各治療がその効果を最大限に発揮できるようにするためのすべての医療行為である。

一方で、支持療法の副作用は混合病態であることから個別対応には限界がある。多成分系の薬剤である漢方薬は、このような複合病態を治療・予防できることから注目されている（**図1**）。

がん薬物療法は日進月歩であり、標準治療を完遂できれば有効性と安全性の確実なエビデンスがあることから、標準治療を完遂するための漢方薬について、「産」「官」「学」の支援の下、検討が進められている。

オキサリプラチンによる末梢神経障害に対する人参養栄湯

オキサリプラチンは第3世代のプラチナ製剤として、他剤と併用したレジメンで用いられる。化学療法による末梢神経障害について、オキサリプラチンの場合は冷刺激異痛症と痛覚過敏であり、特に慢性（蓄積性）の症状が問題となる。

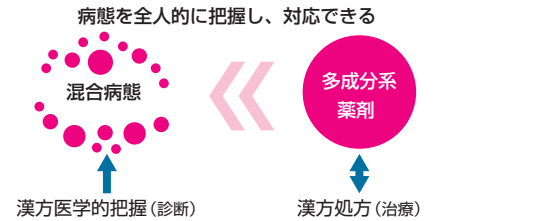
オキサリプラチンは累積投与量が500mg/m^{2}を超えると強い機能障害が発現し、一旦発現すると投与終了後もCoasting phenomenon（惰行現象）が続き、それが年余にわたる場合もある（**図2**）[1]。

そこでわれわれは、オキサリプラチンによる末梢神経障害に対する人参養栄湯の分子機構について検討したところ、人参養栄湯は培養細胞では、オキサリプラチンによるPC12神経培養細胞の神経様突起の伸長抑制を軽減し[2]、マウス末梢神経障害モデル（寒冷刺激と機械刺激）に対して有効であることを報告した[3]。

さらに、ランダム化比較試験（HOPE-2）を実施したところ、人参養栄湯がオキサリプラチンの副作用を抑制して標準治療に向かわせると解釈できる結果を得ている。

また、人参養栄湯の効能・効果から、血液毒性（貧血）、消化器毒性（食欲不振、悪心）、全身症状（倦怠感、疲労感など）にも対応できる可能性がある。

図1　支持療法としての漢方の特徴



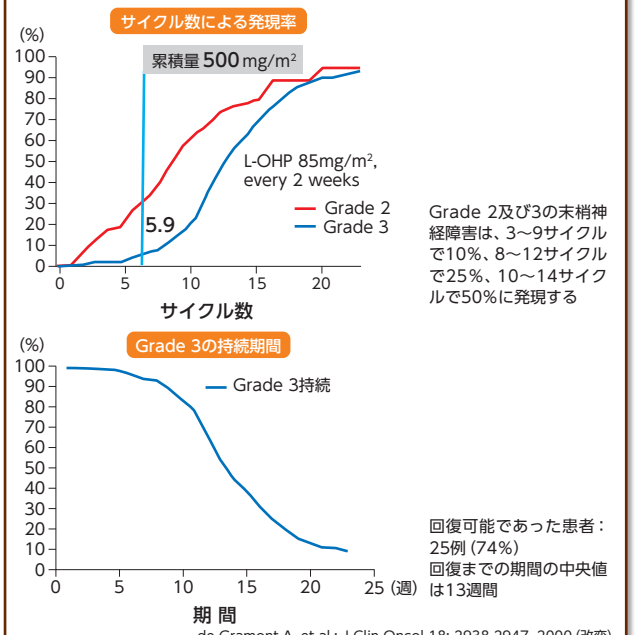
元雄良治: 新薬と臨牀 68: 1173-1177, 2019（改変）

末梢神経障害に対する人参養栄湯と牛車腎気丸

牛車腎気丸は、パクリタキセルやドセタキセルによる末梢神経障害に対する効果が報告されているが[4, 5]、オキサリプラチンによる末梢神経障害に対しては必ずしも良好な成績は得られていない[6, 7]。

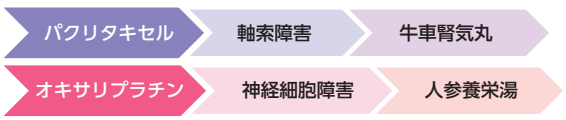
パクリタキセルによる神経障害は軸索障害であるのに対し、オキサリプラチンによるそれは神経細胞障害であることから、軸索障害には牛車腎気丸、神経細胞障害には人参養栄湯が適していると考えられる（**図3**）。

図2　オキサリプラチンの末梢神経障害
～機能障害の発現と回復までの期間～



de Gramont A, et al.: J Clin Oncol 18: 2938-2947, 2000（改変）

図3　抗がん剤による末梢神経障害の漢方治療（案）



- 人参の作用を強化したい場合に追加：コウジン（紅参）末
- 疼痛を伴う場合に追加：ブシ（附子）末

元雄良治 先生 ご提供

[参考文献]

1) de Gramont A: J Clin Oncol 18; 2938-2947, 2000
2) Suzuki T, et al.: J Nat Med 69: 531-537, 2015
3) Suzuki T, et al.: J Nat Med 71: 757-764, 2017
4) Kaku H, et al.: Exp Ther Med 3: 60-65, 2012
5) Abe H, et al.: Asian Pac J Cancer Prev 14: 6351-6356, 2013
6) Kuriyama A, et al.: Support Care Cancer 26: 1051-1059, 2018
7) Hoshino N, et al.: Int J Clin Oncol 23: 434-442, 2018

閉会のご挨拶

奈良県立医科大学附属病院 緩和ケアセンター長　**四宮 敏章** 先生

緩和ケアは、がんの終末期から始めるのではなく、がんと診断した時から患者さんの様々な苦痛に目を向け、その苦痛を取り除くことでQOLを向上させることが求められる。ご講演いただいた先生方から、「最期までその人らしく生きる」ために緩和ケアに漢方治療を上手に組み入れることで、患者さんにとってより有益な緩和ケアを提供できる大きな可能性があることが示された。

本会で紹介された人参養栄湯は、食欲低下などの自覚症状の改善効果、低下した免疫能の改善効果、悪液質への効果など、がんに伴う症状や病態を緩和することに限らず、抗がん剤投与に伴う末梢神経障害などの副作用を軽減することが抗がん治療を完遂することにもつながることから、これからのがん緩和ケアにおいて不可欠な薬剤であることを実感した。

「がん緩和ケア×人参養栄湯セミナー」は、明年6月に第2回を開催予定である。さらに、諸先生とともに研鑽を積むことで、一人でも多くのがん患者さんにより良い緩和ケアを提供されることを願う。

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部　写真：直江竜也